



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 887 339 A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
30.12.1998 Patentblatt 1998/53(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07C 229/50, C07C 233/52,  
C07C 233/91, C07C 237/18

(21) Anmeldenummer: 97110533.3

(22) Anmeldetag: 27.06.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV RO SI

(71) Anmelder:  
BOEHRINGER MANNHEIM GMBH  
68298 Mannheim (DE)

(72) Erfinder:  
• Dickhaut, Joachim, Dr., Dipl.-Chemiker  
69121 Heidelberg (DE)

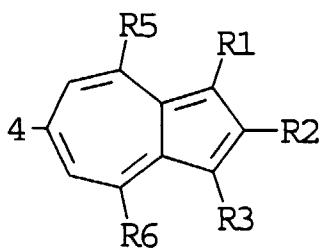
- Grams, Frank, Dr., Dipl.-Chemiker  
68219 Mannheim (DE)
- Haag, Rainer, Dr., Dipl.-Chemiker  
68526 Ladenburg (DE)

Bemerkungen:

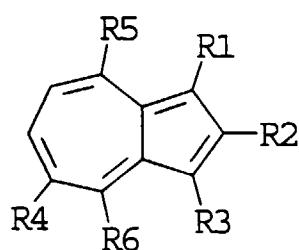
Ein Antrag gemäss Regel 88 EPÜ auf Berichtigung der Beschreibung, der Patentansprüche sowie der Zusammenfassung liegen vor. Über diesen Antrag wird im Laufe des Verfahrens vor der Prüfungsabteilung eine Entscheidung getroffen werden (Richtlinien für die Prüfung im EPA, A-V, 3.).

## (54) Neue Azulenderivate und diese enthaltende Arzneimittel

(57) Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Azulenderivate der allgemeinen Formeln I bzw. II.



I



II

wobei R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, Racemate und physiologisch verträglichen Salze oder Ester und Substanzen, die *in vivo* zu Verbindungen der Formel I bzw. II hydrolysiert oder metabolisiert werden.

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der obigen Verbindungen, Arzneimittel, die solche Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln mit Metalloproteinaseinhibierender Wirkung.

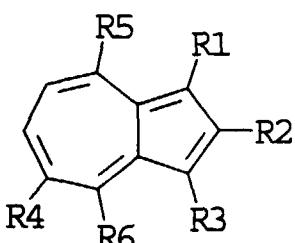
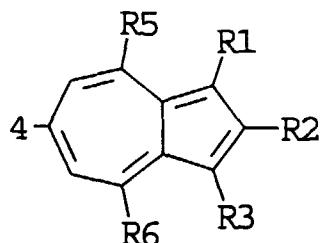
EP 0 887 339 A1

**Beschreibung**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Azulenderivate der allgemeinen Formel I bzw. II.

5

10



15

I

II

20 wobei

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> einzeln oder unabhängig voneinander

Wasserstoff, Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, ein gerader oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Rest mit 1-15 Kohlenstoffatomen, der ein oder mehrfach substituiert sein kann, eine Alkoxy-, Alkylamino-, Di-Alkylamino-, Alkylmercaptopo-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkenyloxy-, Alkenylmercaptopo-, Alkinyloxy-, Alkinylmercaptopo-, Alkylcarbonylamino-, Di-N-Alkylcarbonylamino-, Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, Alkoxy carbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Alkinyloxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkyloxycarbonylalkyl-, Alkenyloxycarbonylalkyl-, Alkinyloxycarbonylalkyl-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azidogruppe, Phenyl, oder Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach unabhängig voneinander substituiert sein kann, einen carbocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Rest mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem bedeuten,

R<sub>4</sub> im Fall von Verbindungen der allgemeinen Formel I

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CH(OR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, CH(SR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OR<sub>10</sub>, SR<sub>10</sub>, C(O)R<sub>10</sub>,

35

im Fall von Verbindungen der allgemeinen Formel II

R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CH(OR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, CH(SR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OR<sub>10</sub>, SR<sub>10</sub>, C(O)R<sub>10</sub>,

n die Zahl 0 oder 1

40

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> einzeln und unabhängig voneinander

Wasserstoff, ein gerader oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Rest mit 1-15 Kohlenstoffatomen, der ein oder mehrfach substituiert sein kann, eine Alkoxy-, Alkylamino-, Di-Alkylamino-, Alkylmercaptopo-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkenyloxy-, Alkenylmercaptopo-, Alkinyloxy-, Alkinylmercaptopo-, Alkylcarbonylamino-, Di-Alkylcarbonylamino-, Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, Alkoxy carbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Alkinyloxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkyloxycarbonylalkyl-, Alkenyloxycarbonylalkyl-, Alkinyloxycarbonylalkyl-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azidogruppe, Phenyl, oder Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach unabhängig voneinander substituiert sein kann, einen carbocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Rest mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem,

50

R<sub>7</sub>,

Carboxyl-, Carboxoureido-, Alkoxy carbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Alkinyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylamino carbonyl-, Alkenyloxycarbonylalkyl-, Alkinyloxycarbonylalkyl-, N-Hydroxyaminocarbonyl-, N-Alkoxyaminocarbonyl-, N-Alkyl-N-Hydroxyaminocarbonyl-, N-Alkyl-N-Alkoxyaminocarbonyl-, Mercapto-, Alkylmercaptopo-, Phenylmercaptopo-, Pyridylmercaptopo-, Halogen-, Dihydroxyboryl-, Di-Alkoxyboryl-, Sulfonsäure-, Phosphonsäure-, Barbitursäure-,

R<sub>8</sub>

Wasserstoff, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Thiophenyl-, Alkoxycarbonyl-, und

<sup>5</sup> R<sub>9</sub>

Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, Alkyl bedeutet, und

<sup>10</sup> R<sub>10</sub>

Wasserstoff, Carboxyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Alkinyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylamino-carbonyl-, Alkenyloxycarbonylalkyl-, Alkinyloxycarbonylalkyl-, N-Hydroxyaminocarbonyl-, N-Alkoxyaminocarbonyl-, N-Alkyl-N-Hydroxyaminocarbonyl-, N-Alkyl-N-Alkoxyaminocarbonyl- bedeutet

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, Racemate und physiologisch verträglichen Salze oder Ester und Substanzen, die *in vivo* zu Verbindungen der Formel I bzw. II hydrolysiert oder metabolisiert werden.

<sup>15</sup> Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der obigen Verbindungen, Arzneimittel, die solche Verbindungen enthalten sowie die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln.

In Verbindungen der allgemeinen Formel I und II muß mindestens einer der Reste R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> oder R<sub>6</sub> ungleich Wasserstoff sein.

Einige Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>7</sub> Ethoxycarbonyl bedeuten, sind in *Chem.*

<sup>20</sup> *Ber.* **1986**, 2272 bzw. 2956 beschrieben. Eine weitere Verbindung der allgemeinen Formel I, bei der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Ethoxycarbonyl- und R<sub>4</sub> Dimethylaminocarbonylthio- bedeuten, findet sich in *Tetrahedron Lett.* **1989**, 6345.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II, bei der R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> *tert.* Butyl- und der Rest R<sub>4</sub> Sulfonyl- bedeuten, ist beschrieben in *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1985**, 25. Azulen-1,7-dicarbonsäure-7-ethylester-1-methylester und Azulen-1,5-dicarbonsäure-5-ethylester-1-methylester werden in *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 145 erwähnt. Für keine dieser Substanzen sind pharmakologische Wirkungen beschrieben.

Überraschenderweise sind Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II Inhibitoren von Metalloproteininasen.

Metalloproteasen spielen in vielen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen eine große Rolle.

Beispiele dafür sind das Angiotensin Converting Enzyme (ACE) und die neutrale Endopeptidase (NEP, EC 3.4.24.11), die am Metabolismus einer Reihe von blutdruckregulierenden Peptiden (z. B. Angiotensin I und ANF (atrial natriuretic factor)) beteiligt sind. ACE katalysiert die Spaltung des Angiotensin I zu dem blutdrucksteigernden Angiotensin II. NEP ist für den Abbau des vasodilatierenden Peptids ANF verantwortlich. Das Endothelin Converting Enzyme (ECE) spaltet das endogene, inaktive big-Endothelin zu dem effektiven Vasokonstriktor Endothelin-1, einem aus 21 Aminosäuren bestehenden Peptid. Die Inhibition dieser Enzyme hat eine große therapeutische Bedeutung zur Behandlung des Bluthochdrucks, der Herzinsuffizienz, des Nierenversagens und des Schlaganfalls. BMP-1 (bone morphogenic factor

<sup>25</sup> 1) wurde als Metalloprotease erkannt, die bei der Umwandlung von Procollagen in fibrilläres Collagen eine Rolle spielt. Inhibitoren dieses Enzyms sind für die Behandlung von Fibrosen und sklerotischen Prozessen geeignet und können auch die Narbenbildung bei der Wundheilung günstig beeinflussen. (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 5127; *Science* **1996**, 271, 360).

Während Inhibitoren des ACE bereits therapeutisch angewandt werden (z. B. Captopril, Enalapril, (*Exp. Opin. Ther.*

<sup>40</sup> *Pat.* **1996**, 6, 1147), sind für die Metalloproteasen wie NEP, ECE bisher keine klinisch verwendbaren Wirkstoffe bekannt, die frei von unerwünschten Nebenwirkungen und oral verfügbar sind. (Literaturübersichten: NEP: *Pharmacol. Rev.* **1993**, 45, 87; ECE: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2317, zit. Lit. zu Inhibitoren vom Phosphoramidon Typ. Für das BMP-1 sind bisher noch keine niedermolekularen Inhibitoren bekannt.

Eine andere Gruppe der Metalloproteasen ist die der Matrixmetalloproteasen (MMPs). In normalem Gewebe

<sup>45</sup> besteht ein Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau der extrazellulären Matrix. Die extrazelluläre Matrix wird von wenigstens drei Gruppen Proteasen, nämlich den Collagenasen, Gelatinasen und den Stromelysinen abgebaut. Normalerweise sorgen spezifische Inhibitoren dieser Enzyme, wie z.B.  $\alpha_2$ -Makroglobulin und TIMP (tissue inhibitor of metalloproteases) dafür, daß kein übermäßiger Abbau der extrazellulären Matrix stattfindet. Eine verwandte Gruppe von Proteasen ist die der Adamalysine, mit dem TNF- $\alpha$  converting enzyme (TACE) (Moss et al., *Nature* **1996**, 385, 733).

Wenigstens 11 verschiedene und doch sehr homologe Matrixmetalloproteininasen wurden charakterisiert, darunter die interstitial fibroblast collagenase (MMP-1, HFC), die neutrophile Collagenase (MMP-8, HNC), zwei Gelatinasen, Stromelysin (z.B. HSL-1) und Matrilysin (Birkedal-Hansen, H., Moore, W.G.I., Bodden, M.K. Windsor, L.J., Birkedahl-Hansen, B., DeCarlo, A., Engler, J.A., *Critical Rev. Oral Biol. Med.* **1993**, 4, 197-250). Diese Proteininasen teilen eine Reihe

<sup>55</sup> struktureller und funktionaler Eigenschaften, unterscheiden sich allerdings in ihrer Substratspezifität. Nur HNC und HFC spalten natives triple-helikales Collagen der Typen I, II und III. Dabei entstehen Fragmente von 3/4 und 1/4 der ursprünglichen Länge. Durch diesen Abbau wird der Schmelzpunkt des Collagens erniedrigt. Anschließend kann es durch andere matrixabbauende Enzyme angegriffen werden.

Der unkontrollierte exzessive Abbau dieser Matrices ist für viele pathologische Erscheinungsbilder, wie z.B. rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Multiple Sklerose, Tumor Metastasierung, Comea Ulzerationen, Inflammatorische Prozesse und verschiedene Erkrankungen der Knochen und Zähne, typisch.

Die Pathogenese dieser Krankheiten sollte durch die Gabe von Metalloproteinaseinhibitoren positiv beeinflußt werden.

5 In der Literatur finden sich inzwischen einige solche Verbindungen (eine Übersicht findet sich z.B. bei Nigel R. A. Beeley et al., Curr. Opin. Ther. Patents 4 (1), 7 (1994)). Dabei handelt es sich vor allem um Peptide mit einem Hydroxamsäure, Thiol- oder Phosphinrest als zinkbindende Gruppe (unter anderem z.B. WO-A-9209563 von Glycomed, EP-A-497192 von Hoffmann-LaRoche, WO-A-489577 von Celltech, EP-A-320118 von Beecham, US-A-4595700 von Searle).

10 Tumor Nekrose Faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) ist ein proinflammatorisches Zytokin, das bei einer Vielzahl von Erkrankungen pathogenetische Bedeutung besitzt. Klinisch wurde in einer multizentrischen, randomisierten Doppel-Blind-Studie von Elliot et al. in Lancet 344, 1105 - 1110 (1994) gezeigt, daß ein neutralisierender Antikörper gegen TNF $\alpha$  eine schnelle und ausgeprägte Besserung der Krankheitssymptome bei Patienten mit rheumatoiden Arthritis bewirken. Mittlerweile wurden von van Dullemen et al. in Gastroenterology 109, 129 - 135 (1995) klinische Daten publiziert, die eine therapeutische Wirkung solcher Antikörper bei Patienten mit Morbus Crohn belegen. Weiterhin wurde tierexperimentell 15 gezeigt, daß Rolipram, das ebenfalls die Synthese von TNF $\alpha$  blockiert, in Tiermodellen für die Multiple Sklerose sehr gut wirksam ist. Thalidomid, eine weitere TNF $\alpha$ -hemmende Substanz, wird klinisch zur Behandlung von chronischer Graft versus Host-Erkrankung, bei der Behandlung von Lepra nodulare, und von Patienten mit Lupus erythematoses eingesetzt. Zudem wurde für diese Substanz gezeigt, daß sie die Proliferation von HIV unterdrückt.

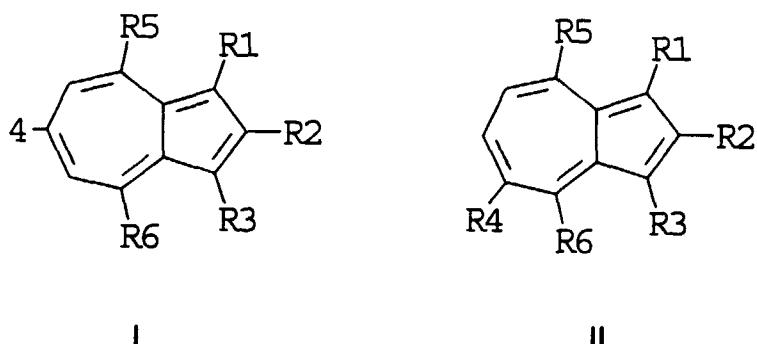
Bei folgenden Krankheitsbildern scheint TNF $\alpha$  von direkter pathogenetischer Bedeutung zu sein:

20 Degenerative Gelenkerkrankungen, rheumatoide Arthritis, Entzündung, Allergie, ARDS, Asthma, Herzinfarkt, Chronische Herzinsuffizienz, HIV-Infektion, Morbus Crohn, Ulzerative Colitis, Psoriasis, Dermatitis, Actinokeratose, Vaskulitiden, septischer Schock, Transplantatabstoßung, Multiple Sklerose, Ulzera, Diabetes, chronische Graft versus Host-Erkrankung, Lepra und andere Infektionskrankheiten, Lupus Erythematoses, Paradontose und bei anderen Erkrankungen.

25 Der klinische Einsatz von monoklonalen Anti- TNF $\alpha$ -Antikörpern kann nur parenteral erfolgen. Das Arzneimittel ist teuer herzustellen und erfordert eine aufwendige Vertriebslogistik (Kühlkette, Lagerung, Verfallzeit, etc.). Zudem wird bei 50 % der Patienten, die zwischen 2 und 4 Injektionen bekommen haben, das Auftreten neutralisierender HACAs (Human anti-chimeric antibodies) festgestellt. Dies führt dazu, daß die beschwerdefreien Phasen immer kürzer werden. Die Entwicklung von Rolipram als Anti-TNF $\alpha$ -Therapieprinzip ist durch dessen emetische Wirkung beeinträchtigt. Die 30 teratogenen Nebenwirkungen von Thalidomid und die schwache TNF $\alpha$ -Blockade lassen eine klinische Entwicklung dieser Substanz ebenfalls schwierig erscheinen.

Überraschenderweise sind Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II Inhibitoren von Metalloproteinasen, insbesondere von TNF $\alpha$ .

35 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II, die Gegenstand der Erfindung sind, sind im folgenden näher beschrieben. Die Erfindung betrifft Substanzen der allgemeinen Formeln I und II,



50

wobei

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> einzeln oder unabhängig voneinander

55 Wasserstoff, Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Thio-, ein gerader oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Rest mit 1 - 15 Kohlenstoffatomen, der ein oder mehrfach Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, Thio-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercapto-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-

mercäpto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, Benzyloxy-, Phenylmercäpto-, Phenyoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azido-, Formylamino-, oder Phenyl- substituiert sein kann,

eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercäpto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsufonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercäpto-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylmercäpto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azidogruppe,

Phenyl, oder Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach unabhängig voneinander durch Hydroxy-, Amino-, Mercäpto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercäpto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsufonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercäpto-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylmercäpto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, Benzyloxy-, Phenylmercäpto-, Phenyoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azido-, Formylamino-, Carboxy- oder Phenyl- substituiert sein kann,

einen carbocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Rest mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem darstellen kann, wobei die ungesättigten bzw. aromatischen Carbo- und Heterocyc- len partiell oder vollständig hydriert sein können.

R<sub>4</sub> bedeutet im Fall von Verbindungen der allgemeinen Formel I

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CH(OR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, CH(SR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OR<sub>10</sub>, SR<sub>10</sub> oder C(O)R<sub>10</sub>,

im Fall von Verbindungen der allgemeinen Formel II

R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CH(OR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, CH(SR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OR<sub>10</sub>, SR<sub>10</sub> oder C(O)R<sub>10</sub>.

n die Zahl 0 oder 1

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> bedeuten einzeln und unabhängig voneinander

Wasserstoff, einen geraden oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest mit 1-15 Kohlenstoffatomen, der ein oder mehrfach Hydroxy-, Amino-, Mercäpto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercäpto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsufonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercäpto-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylmercäpto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, Benzyloxy-, Phenylmercäpto-, Phenyoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azido-, Formylamino-, oder Phenylsubstituiert sein kann,

eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercäpto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsufonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercäpto-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylmercäpto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Alkinyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppe,

Phenyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach unabhängig voneinander durch Hydroxy-, Amino-, Mercäpto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercäpto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsufonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercäpto-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylmercäpto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, Benzyloxy-, Phenylmercäpto-, Phenyoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azido-, Formylamino-, Car-

boxy- oder Phenyl- substituiert sein kann,

einen carbocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Rest mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem darstellen kann, wobei die ungesättigten bzw. aromatischen Carbo- und Heterocyc-  
5 len partiell oder vollständig hydriert sein können.

R<sub>7</sub> symbolisiert einen

Carboxyl-, Carboxoureido-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, Amino-  
10 carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
alkyl-, N-Hydroxyaminocarbonyl-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyaminocarbonyl-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-N-Hydroxyaminocarbonyl-, N-  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyaminocarbonyl-, Mercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto-, Phenylmercapto-, Pyridylmer-  
capto, Halogen-, Dihydroxyboryl-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyboryl-, Sulfonsäure-, Phosphinsäure-, Phosphonsäure-, oder  
Barbitursäurerest.

R<sub>8</sub> stellt

Wasserstoff, oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl-, Phenyl-, Pyridyl-,  
Thiophenylrest dar.

R<sub>9</sub> bedeutet Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl.

R<sub>10</sub> bedeutet

Wasserstoff, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, Aminocar-  
bonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
alkyl-, N-Hydroxyaminocarbonyl-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyaminocarbonyl-, N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-N-Hydroxyaminocarbonyl-, N-  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxyaminocarbonyl-,

Ein aliphatischer Rest bedeutet einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylrest mit 1-15, vorzugsweise 1-10 Kohlenstoffatomen, wie z. B. der Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, sec-Butyl-,  
30 tert-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Oktyl-, Nonyl-, Decyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclohexylrest. Ungesättigte  
Reste sind z. B. der Vinyl-, Allyl-, Dimethylallyl-, Butenyl-, Isobutenyl-, Pentenyl-, Ethinyl- oder Propinylrest.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylreste in C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto-,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycar-  
bonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-  
35 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, bedeuten geradkettige, verzweigte oder cyclische Reste. Bevor-  
zugt sind die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, sec- oder tert-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-,  
Cyclohexyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy-, Isopropyloxy-, Butyloxy-, sec-Butyl-, tert-Butyloxy-, Methoxycarbonyl-,  
Ethoxycarbonyl-, Propyloxycarbonyl-, Butyloxycarbonyl-, Carboxymethyl-, Carboxyethyl-, Cärboxypropyl-, Methoxycar-  
40 bonylethyl-, Ethoxycarbonylethyl-, Methoxycarbonylpropyl-, Ethoxycarbonylpropyl-, Carboxymethoxy-, Carboxyethoxy-,  
Carboxypropoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Ethoxycarbonylethoxy-, Propoxycarbonylmethoxy-, Methoxycarbonyle-  
thoxy-, Ethoxycarbonylethoxy-, Aminomethyl-, Aminoethyl-, Aminopropyl-, Methylmercapto-, Ethylmercapto-, Propyl-  
mercaptopgruppe.

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- und C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylreste in C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercapto,  
C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylmercapto-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-  
carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, bedeuten geradkettige, verzweigte oder cyclische Reste.  
45 Bevorzugt sind die Vinyl-, Propenyl-, Butenyl-, Pentenyl-, Hexenyl-, Ethinyl-, Propargyl-, Vinyloxy-, Allyloxy-, Propargy-  
loxy-, Allyloxy carbonyl-, Propargyloxycarbonyl-, Allyloxy carbonylmethyl-, Allyloxy carbonylethyl-, Allyloxy carbonylpro-  
pyl-, Propargyloxycarbonylmethyl-, Propargyloxycarbonylethyl- und die Propargyloxycarbonylpropylgruppe.

Ein carbocyclischer Ring mit 7-15 C-Atomen kann mono-, bi- oder tricyclisch sein und pro Ring jeweils 5-7 C-  
50 Atome aufweisen. Dieser Ring kann aromatisch oder ganz oder teilweise gesättigt sein. Bevorzugt sind der Naphtyl-,  
Anthracenyl-, Phenanthrenyl-, Fluorenyl-, Indenyl-, Acenaphthylenyl-, Norbornyl-, Adamantylring oder eine C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cyclo-  
alkyl oder C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkenylgruppe. Der carbocyclische Ring kann darüber hinaus 1-3 fach substituiert sein, wobei die  
Substituenten unabhängig voneinander ein gerader oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Rest  
mit 1-9 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alky-  
55 lamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alke-  
nyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercapto-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Alkylaminocarbonyl-, Carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-,  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, Benzyloxy-, Phenylmercapto-, Phenyoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen-,

Trifluormethyl-, Azido-, Formylamino-, oder Phenyl- sein können.

Unter einem heterocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Ringsystem versteht man ein gesättigtes oder ungesättigtes Ringsystem mit 5 bis 7 Ringgliedern, welches 1-3 gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, wie z.B. das Pyridin-, Pyrimidin-, Pyridazin-, Pyrazin-, Triazin-, Pyrrol-, Pyrazol-, Imidazol-,

- 5 Triazol-, Thiazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Oxadiazol-, Furazan-, Furan-, Thiophen-, Indol-, Chinolin-, Isochinolin-, Cumaron-, Thionaphthen-, Benzoxazol-, Benzthiazol-, Indazol-, Benzimidazol-, Benztriatol-, Chromen-, Phtalazin-, Chinazolin-, Chinoxalin-, Methylendioxybenzol-, Carbazol-, Acridin-, Phenoxazin-, Phenothiazin-, Phenazin-, oder Purinsystem, wobei die ungesättigten bzw. aromatischen Carbo- und Heterocyclen partiell oder vollständig hydriert sein können. Das heterocyclische System kann darüberhinaus ein oder mehrfach substituiert sein, wobei die Substituenten unabhängig
- 10 voneinander ein gerader oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Rest mit 1-9 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylämlno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylmercapto-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsufonyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylmercaptop-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylmercaptop-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-, Benzyloxy-, Phenylmercapto-, Phenyoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azido-, Formylamino-, oder Phenyl- sein können. Bevorzugt sind Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morphin, Hexahydroazepin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Tetrahydrothiophen, 4,5-Dihydroimidazol, Pyrrol, Imidazol, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, 1H-Azepin, 3H-Azepin, 1,2-Diazepin, 1,4-Diazepin, Furan, Thiophen, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Pyrazol, Pyrrolidin, Imidazolidinon, Piperidinon, Indol, Purin, Chinolin und Isochinolin.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. II, in denen R<sub>1</sub> und/oder R<sub>3</sub> einen Carboxyl- oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonylrest bedeutet, R<sub>2</sub> Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonyl-amino bedeutet, R<sub>4</sub> gleich (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub> mit n gleich 0, R<sub>7</sub> gleich N-Hydroxyaminocarbonyl, R<sub>7</sub> gleich Carboxyl, R<sub>7</sub> gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl bedeutet, R<sub>4</sub> gleich (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> mit n gleich 0, R<sub>7</sub> gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl und R<sub>8</sub> gleich C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonyl, R<sub>7</sub> Carboxoureido und R<sub>8</sub> Alkoxy carbonyl bedeutet und R<sub>5</sub> und/oder R<sub>6</sub> bevorzugt Wasserstoff bedeuten. Bevorzugte Substituenten für R<sub>1</sub> und/oder R<sub>3</sub> sind der Carboxyl-, Carbonsäureethyl- sowie Carbonsäuretertbutylester.

Gegenstand der Erfindung sind auch neue Verbindungen der Formel I bzw. II, in denen R<sub>4</sub> Wasserstoff oder Halogen bedeutet, wenn R<sub>1</sub> und/oder R<sub>3</sub> einen Carbonsäuretertbutylester oder einen Carbonsäuretertbutylethylester bedeuten und die anderen Substituenten die angegebene Bedeutung haben.

Unter den physiologisch verträglichen Salzen der allgemeinen Formel I bzw. II versteht man beispielsweise Formiate, Acetate, Caproate, Oleate, Lactate oder Salze von Carbonsäuren mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen oder Salze von Dicarbonsäuren und Tricarbonsäuren wie Citrate, Malonate und Tartrate oder Alkansulfonate mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder p-Toluolsulfonate oder Salicylate oder Trifluoracetate oder Salze von physiologisch verträglichen Mineralsäuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure. Die Verbindungen der Formel I bzw. II mit freier Carboxylgruppe können auch Salze mit physiologisch verträglichen Basen bilden. Beispiele solcher Salze sind Alkälimetall-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und Alkylammoniumsalze, wie das Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Tetramethylammoniumsalz.

Zu reinen Enantiomeren der Verbindungen der Formel I bzw. II kommt man entweder durch Racematspaltung (über Salzbildung mit optisch aktiven Säuren oder Basen), oder indem man in die Synthese optisch aktive Ausgangsstoffe einsetzt.

Die Verbindungen der Formel I bzw. II können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge der Herstellung erfolgen oder allmählich als Folge hygrokopischer Eigenschaften einer zunächst wasserfreien Verbindung der Formel I bzw. II auftreten.

- 45 Verbindungen der Formel I bzw. II können in flüssiger, fester oder in Form von Aerosolen oral, enteral, parenteral, topisch, nasal, pulmonal oder rectal in allen üblichen nichttoxischen pharmazeutisch akzeptierten Trägermaterialien, Adjuvantien und Zusätzen verabreicht werden. Der Begriff parenteral umfaßt dabei subcutane, intravenöse und intramuskuläre Zufuhr oder Infusionen. Orale Applikationsformen sind z.B. in W.A. Ritschel, Die Tablette, 1966, Aulendorf, beschrieben und können z.B. Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Elixiere etc.
- 50 sein, die einen oder mehrere Zusätze aus den folgenden Gruppen enthalten können, wie z.B. Geschmacksstoffe, Süßstoffe, Farbstoffe und Konservierungsmittel. Orale Applikationsformen enthalten den wirksamen Bestandteil zusammen mit nichttoxischen, pharmazeutisch akzeptierten Trägermaterialien, die zur Herstellung von Tabletten, Kapseln, Dragees usw. geeignet sind, wie z.B. Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose, Calciumphosphat oder Natriumphosphat; Stärke, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinäsure), Erdnußöl, Olivenöl, Paraffin, Miglyol, Gelatine, Agar-Agar, Magnesiumstearat, Bienenwachs, Cetylalkohol, Lecithin, Glycerol, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Tabletten, Kapseln Dragees usw. können mit einem entsprechenden Überzug, wie z.B. Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat versehen werden, so daß unerwünschte Nebenwirkungen im Magen verhindert werden, oder es

durch die verzögerte Absorption im Gastrointestinaltrakt zu einer längeren Wirkungsdauer kommt. Als Injektionsmedium kommen vorzugsweise sterile injizierbare wässrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen zur Anwendung, welche die üblichen Zusätze, wie Stabilisierungsmittel und Lösungsvermittler enthalten. Derartige Zusätze können z.B. Wasser, isotonische Kochsalzlösung, 1,3-Butandiol, Fettsäuren (wie Ölsäure), Mono- und Diglyceride, oder Miglyol 5 sein. Für die rectale Anwendung können alle geeigneten nicht irritierenden Zusätze verwendet werden, die bei normalen Temperaturen fest und bei Rectaltemperatur flüssig sind, wie z. B. Kakaobutter und Polyethylenglykol. Für die Anwendung als Aerosol konnen die pharmazeutisch üblichen Trägermedien zur Anwendung. Für den äußerlichen Gebrauch finden Cremes, Tinkturen, Gele, Lösungen oder Suspensionen usw. mit den pharmazeutisch üblichen Zusätzen Anwendung.

10 Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichende Dosis wirksamer Substanz liegt bei 0.01 mg bis ungefähr 100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht und kann auf einmal oder mehrere Male verteilt appliziert werden.

15 Besonders bevorzugt sind außer den in den Beispielen aufgeführten Verbindungen die folgenden Verbindungen:

- 1) 2-Amino-6-methylcarbamoylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäuredimethylester
- 2) 2-Acetylamino-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäuredimethylester
- 3) 2-Acetylamino-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäuredimethylester
- 4) 2-Acetylamino-6-mercaptopethyl-azulen-1,3-dicarbonsäuredimethylester
- 5) 2-Acetylamino-6-phosphonomethyl-azulen-1,3-dicarbonsäuredimethylester
- 6) 2-Acetylamino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäuredimethylester
- 7) 2-Acetylamino-6-(hydroxy-isopropyl-phosphinylmethyl)-azulen-1,3-dicarbonsäuredimethylester
- 8) 2-Acetylamino-6-[(formyl-hydroxy-amino)-methyl]-azulen-1,3-dicarbonsäuredimethylester
- 9) 2-Acetylamino-6-(2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-ylmethyl)-azulen-1,3-dicarbonsäuredimethylester
- 10) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester
- 11) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester
- 12) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-mercaptopethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester
- 13) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-phosphonomethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester
- 14) 6-Carboxymethyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester
- 15) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-(hydroxy-isopropyl-phosphinylmethyl)azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester
- 16) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-[(formyl-hydroxy-amino)-methyl]-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester
- 17) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-(2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-yl-methyl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester
- 18) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-methoxycarbonylmethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 19) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-hydroxycarbamoylmethyl-3-propylazulen-1-carbonsäureethylester
- 20) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-mercaptopethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 21) 3-Butyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 22) 3-Butyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 23) 3-Butyl-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-mercaptopethyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 24) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-methoxycarbonylmethyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 25) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-hydroxycarbamoylmethyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 26) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-mercaptopethyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 27) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3-hexyl-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 28) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3-hexyl-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 29) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3-hexyl-6-mercaptopethyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 30) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3-isobutyl-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 31) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-hydroxycarbamoylmethyl-3-isobutyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 32) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-3-isobutyl-6-mercaptopethyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 33) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-methoxycarbonylmethyl-3-(3-methylbutyl)-azulen-1-carbonsäureethylester
- 34) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-hydroxycarbamoylmethyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester
- 35) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-6-mercaptopethyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester
- 36) 2-Acetylamino-6-methoxycarbonylmethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 37) 2-Acetylamino-6-hydroxycarbamoylmethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester
- 38) 2-Acetylamino-6-mercaptopethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester

- 39) 2-Acetylamino-3-butyl-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 40) 2-Acetylamino-3-butyl-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 41) 2-Acetylamino-3-butyl-6-mercaptopethyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 42) 2-Acetylamino-6-methoxycarbonylmethyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 43) 2-Acetylamino-6-hydroxycarbamoylmethyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 44) 2-Acetylamino-6-mercaptopethyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 45) 2-Acetylamino-3-hexyl-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 46) 2-Acetylamino-3-hexyl-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 47) 2-Acetylamino-3-hexyl-6-mercaptopethyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 48) 2-Acetylamino-3-isobutyl-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 49) 2-Acetylamino-6-hydroxycarbamoylmethyl-3-isobutyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 50) 2-Acetylamino-3-isobutyl-6-mercaptopethyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 51) 2-Acetylamino-6-methoxycarbonylmethyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester  
 52) 2-Acetylamino-6-hydroxycarbamoylmethyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester  
 53) 2-Acetylamino-6-mercaptopethyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester  
 54) 6-Methoxycarbonylmethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 55) 6-Hydroxycarbamoylmethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 56) 6-Mercaptomethyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 57) 3-Butyl-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 58) 3-Butyl-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 59) 3-Butyl-6-mercaptopethyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 60) 6-Hydroxycarbamoylmethyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 61) 6-Mercaptomethyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 62) 3-Hexyl-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 63) 3-Hexyl-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 64) 3-Hexyl-6-mercaptopethyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 65) 3-Isobutyl-6-methoxycarbonylmethyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 66) 6-Hydroxycarbamoylmethyl-3-isobutyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 67) 3-Isobutyl-6-mercaptopethyl-azulen-1-carbonsäureethylester  
 68) 6-Methoxycarbonylmethyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester  
 69) 6-Hydroxycarbamoylmethyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester  
 70) 6-Mercaptomethyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester  
 71) 6-Methoxycarbonylmethyl-3-propoxy-azulen-1-carbonsäureethylester  
 72) 6-Hydroxycarbamoylmethyl-3-propoxy-azulen-1-carbonsäureethylester  
 73) 6-Mercaptomethyl-3-propoxy-azulen-1-carbonsäureethylester  
 74) 2-(4-Butoxy-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1-yl)-acetamide  
 75) 3-(4-Butoxy-1-carbamoylmethyl-azulen-6-yl)-N-hydroxy-N-methyl-propionamide  
 76) (4-Butoxy-1-carbamoylmethyl-azulen-6-ylmethyl)-phosphonsäurediethylester  
 77) 2-(4-Butoxy-azulen-6-yl)-N-hydroxy-acetamide  
 78) (4-Butoxy-azulen-6-yl)-essigsäure  
 79) 3-(4-Butoxy-azulen-6-yl)-N-hydroxy-N-methyl-propionamide  
 80) (4-Propoxy-azulen-6-yl)-essigsäure  
 81) (4-Pentyloxy-azulen-6-yl)-essigsäure  
 82) (4-Butoxy-1-carbamoylmethyl-azulen-6-ylmethyl)-phosphonsäure  
 83) (4-Butoxy-1-carbamoylmethyl-azulen-6-ylmethyl)-phosphonsäurediethylester  
 84) (4-Butoxy-azulen-6-ylmethyl)-phosphonsäure  
 85) (4-Butoxy-azulen-6-ylmethyl)-phosphonsäurediethylester  
 86) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-azulen-1,3,5-tricarbonsäure-1,3-diethylester-5-methylester  
 87) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-hydroxycarbamoyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester  
 88) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-mercpto-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester  
 89) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-phosphono-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester  
 90) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-azulen-1,3,5-tricarbonsäure-1,3-diethylester  
 91) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-(hydroxy-isopropyl-phosphinoyl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester  
 92) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-(formyl-hydroxy-amino)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester  
 93) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-(2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin-5-yl)-azulen-1,3-dicarbonsäure-diethylester  
 94) 2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-[(hydroxy-methyl-carbamoyl)-methyl]-azulen-1,3-dicarbonsäure-

diethylester

- 95) 5-(Diethoxy-phosphoryl)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester  
 96) 5-(Diethoxy-phosphoryl)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester  
 97) 5-Hydroxycarbamoyl-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester

5 98) 5-Mercapto-3-propyl-azulen-1-carbonsäureethylester

- 100) 3-Butyl-azulen-1,5-dicarbonsäure1-ethylester 5-methylester

- 101) 3-Butyl-5-hydroxycarbamoyl-azulen-1-carbonsäureethylester

- 102) 3-Butyl-5-mercaptop-azulen-1-carbonsäureethylester

- 103) 3-Pentyl-azulen-1,5-dicarbonsäure1-ethylester 5-methylester

10 104) 5-Hydroxycarbamoyl-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester

- 105) 5-Mercapto-3-pentyl-azulen-1-carbonsäureethylester

- 106) 3-Hexyl-azulen-1,5-dicarbonsäure1-ethylester 5-methylester

- 107) 3-Hexyl-5-hydroxycarbamoyl-azulen-1-carbonsäureethylester

- 108) 3-Hexyl-5-mercaptop-azulen-1-carbonsäureethylester

15 109) 3-Isobutyl-azulen-1,5-dicarbonsäure1-ethylester 5-methylester

- 110) 5-Hydroxycarbamoyl-3-isobutyl-azulen-1-carbonsäureethylester

- 111) 3-Isobutyl-5-mercaptop-azulen-1-carbonsäureethylester

- 112) 3-(3-Methyl-butyl)-azulen-1,5-dicarbonsäure1-ethylester 5-methylester

20 113) 5-Hydroxycarbamoyl-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester

- 114) 5-Mercapto-3-(3-methyl-butyl)-azulen-1-carbonsäureethylester

- 115) 3-Propyl-azulen-5-carbonsäuremethylester

- 116) 3-Propyl-azulen-5-carbonsäurehydroxyamide

- 117) 3-Propyl-azulen-5-thiol

- 118) 3-Butyl-azulen-5-carbonsäuremethylester

25 119) 3-Butyl-azulen-5-carbonsäurehydroxyamide

- 120) 3-Butyl-azulen-5-thiol

- 121) 3-Pentyl-azulen-5-carbonsäuremethylester

- 122) 3-Pentyl-azulen-5-carbonsäurehydroxyamide

- 123) 3-Pentyl-azulen-5-thiol

30 124) 3-Hexyl-azulen-5-carbonsäuremethylester

- 125) 3-Hexyl-azulen-5-carbonsäurehydroxyamide

- 126) 3-Hexyl-azulen-5-thiol

- 127) 3-Isobutyl-azulen-5-carbonsäuremethylester

- 128) 3-Isobutyl-azulen-5-carbonsäurehydroxyamide

35 129) 3-Isobutyl-azulen-5-thiol

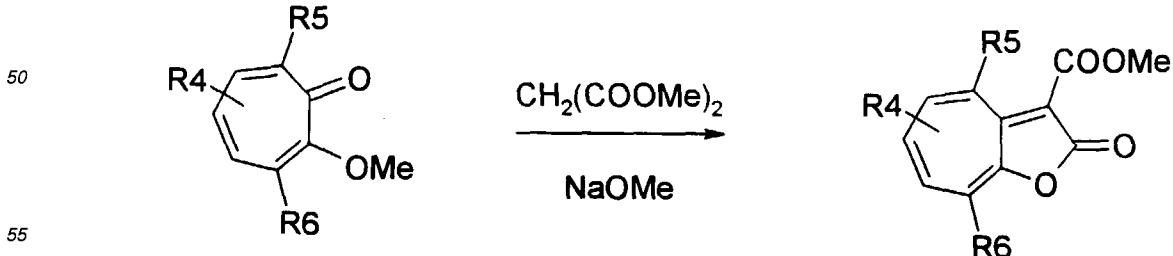
- 130) 3-(3-Methyl-butyl)-azulen-5-carbonsäuremethylester

- 131) 3-(3-Methyl-butyl)-azulen-5-carbonsäurehydroxyamide

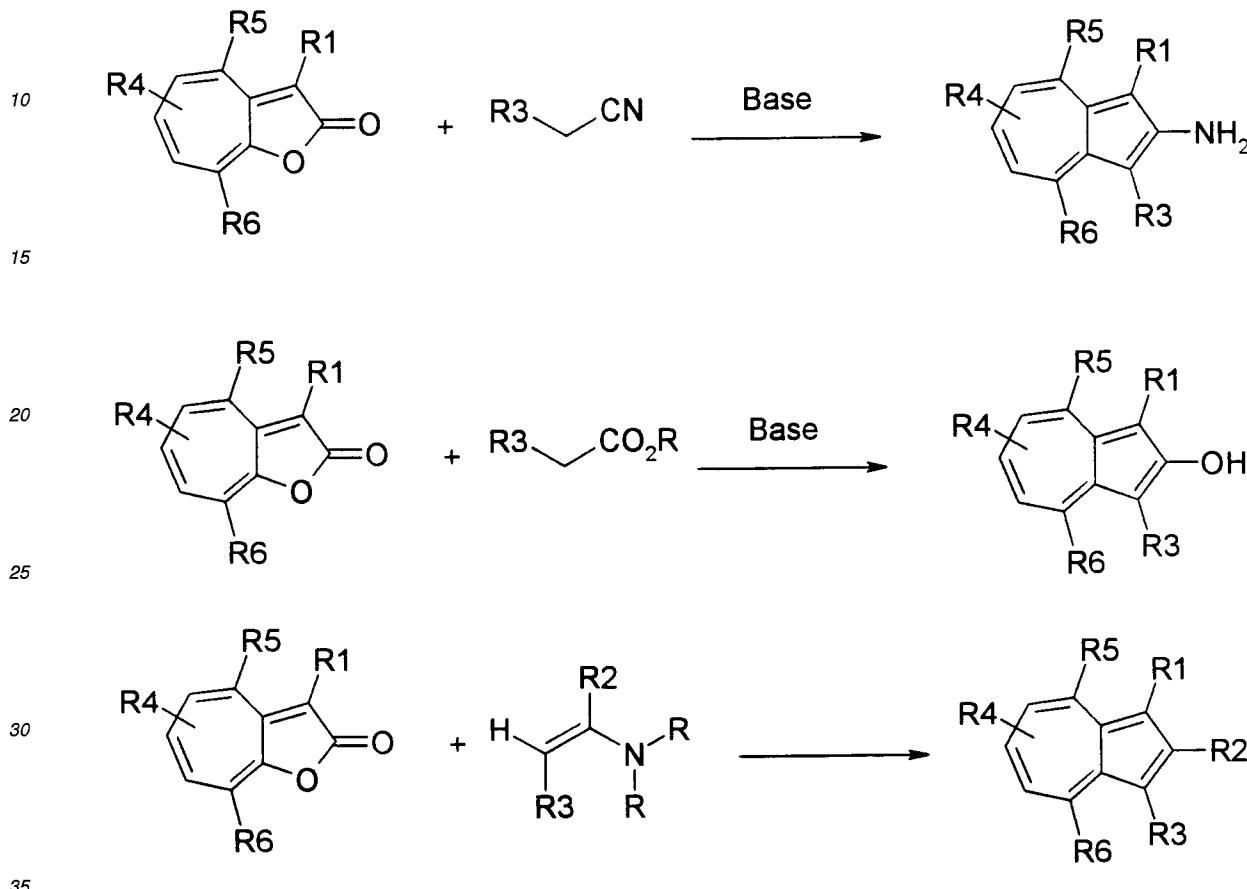
- 132) 3-(3-Methyl-butyl)-azulen-5-thiol

40 Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. II in denen die Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> die angegebene Bedeutung haben können nach an sich literaturbekannten Verfahren dargestellt werden (siehe K.-P. Zeller „Azulene“ in Methoden der organischen Chemie (Houben - Weyl), Band V/2c, Seite 127).

Z. B. werden solche Verbindungen aus entsprechend substituierten Troponen (Siehe zur Synthese: T. Asao, M. Oda, „Tropone, Tropolone und deren Derivate“ in Methoden der organischen Chemie (Houben -Weyl), Band V/2c Seite 710) erhalten. (siehe z. B.: T. Nozoe, H. Takeshita, K. Tajiri; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **56**, 3679 und darin zitierte Literatur)



Die so erhaltenen 2H-Cyclohepta [b] furan-2-one lassen sich mit aktiven Methylenkomponenten (z. B. Essigsäure-derivaten (T. Nozoe, K. Takase, T. Nakazawa, S. Sugita, *Bull. Chem. Soc Jap.* **1974**, 1750 und dort zitierte Literatur) oder Enaminen (z. B. M. Yasunami, A. Chen, P. W. Wang, K. Takase, *Chem. Lett.* **1980**, 579)) zu den entsprechenden Azulenen umsetzen.



Die so erhaltenen Aminoazulene können nach an sich bekannten Verfahren zu verschiedenen Azulenderivaten in denen die Reste R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> die angegebene Bedeutung haben umgesetzt werden. Beispielsweise kann nach Nitrosierung die Aminogruppe durch Halogen ersetzt werden (z. B.: T. Nozoe, S. Seto, S. Matsumura, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1962**, 1990). Auch die gezeigten Hydroxyderivate in denen Die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub>-R<sub>6</sub> die angegebene Bedeutung haben, sind vielseitige Ausgangsstoffe. Sie reagieren nach Methylierung z. B. mit Grignard-Verbindungen zu den entsprechenden alkylierten Produkten (D. Balschukat, E. V. Dehmlow, *Chem. Ber.* **1986**, 2272).

45 Die folgenden Beispiele legen die Erfindung exemplarisch dar:

#### Beispiel 1:

##### 2-Amino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

50 Die Synthese von 2-Amino-6-ethoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester ist literaturbekannt (Dehmlow, Eckehard V.; Balschukat, Dietmar; Schmidt, Peter P.; Groening, Carsten; *Chem.Ber.*; **1986**; 2956). 0.1g 2-Amino-6-ethoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester werden in 3 ml Ethanol gelöst und 0.29 ml 2N NaOH zugegeben. Es wird 30 min. bei 60 °C gehalten. Nach Verdünnen mit Wasser wird mit 2N Schwefelsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 85 mg (91.9%) der Carbonsäure.

Schmp.: 215-217 °C

**Beispiel 2**

2-Amino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäuremonoethylester

5        85 mg 2-Amino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester werden 3 ml Ethanol und 3 ml Wasser gelöst und 0.369 ml 2 N Natronlauge zugegeben. Es wird 8 h am Rückfluß gehalten und der Ansatz anschließend auf verdünnte Schwefelsäure gegossen. Es wird mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen am Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 34 mg (43%) der Dicarbonsäuremonoethylester.

10      Schmp.: 149-150 °C

**Beispiel 3**

2-Amino-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

15       150 mg 2-Amino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester werden in 2 ml THF gelöst und auf 45 °C erwärmt. Dann werden 70.4 mg Carbonyldiimidazol portionsweise zugegeben. Es wird 30 min. bei 45 °C gerührt, wobei sich ein Niederschlag bildet. Es wird mit 2 ml THF verdünnt, 31 mg Hydroxylaminhydrochlorid zugegeben und 16 h am Rückfluß gehalten. Das ausgefallene Produkt wird mit Ethanol versetzt erwärmt und heiß abgesaugt. Man erhält 48 mg (31%) 2-Amino-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester.

Schmp.: 195-197 °C

**Beispiel 4**

25       2-Acetylamino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

1) 2-Diacetylamino-6-ethoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

30       1.5 g 2-Amino-6-ethoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester werden in 5 ml Acetanhydrid gelöst und 3h bei 145°C gerührt und eirrotiert. Das Acetanhydrid wird abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1.5 g 2-Diacetylamino-6-ethoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester (82%). Schmp.: 123-125 °C

35       2) 2-Acetylamino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

30       300 mg 2-Diacetylamino-6-ethoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester werden in 9 ml Ethanol gelöst und 0.66 ml 2N Natronlauge zugegeben. Es wird 40 min. bei 60 °C gerührt und einrotiert. Das Rohprodukt wird mit Essigester gewaschen und in Wasser aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene 40 Produkt wird in Essigester gelöst, über Natriumsulfat getrocknet und i.V. vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 153 mg der Monoacetylverbindung (60%).

Schmp.: 218-221 °C

**Beispiel 5**

2-Acetylamino-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

50       130 mg 2-Acetylamino-6-ethoxycarbonylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester werden in 5 ml THF gelöst und auf 45 °C erwärmt. Dann werden 60 mg Carbonyldiimidazol portionsweise zugegeben und 30 min. bei 45 °C gerührt. Es wird eine Spatelspitze Dimethylaminopyridin und 36 mg Hydroxylaminhydrochlorid zugegeben und 16 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen wird das ausgefallene Produkt abgesaugt und mit Ether gewaschen. Das Produkt wird mittels Reversed Phase Chromatographie an einer RP 18 Säule gereinigt (Laufmittel: Methanol/Wasser 70/30). Man erhält 12.8 mg (10%) der gewünschten Verbindung.

55       Schmp.: 197-199 °C

**Beispiel 6**

2-Amino-6-(1-ethoxycarbonyl-2-oxo-2-ureido-ethyl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

5 Die Synthese von 6-(Bis-ethoxycarbonyl-methyl)-2-diacetylamo-azulene-1,3-dicarbonsäurediethylester ist literaturbekannt (Dehmlow, Eckhard V.; Balschukat, Dietmar; Schmidt, Peter P.; Groening, Carsten; *Chem.Ber.* 119, 1986, 2956-2962). 233 mg dieser Verbindung und 40 mg Harnstoff werden zu einer Lösung aus 20 mg Natrium in 3 ml Ethanol gegeben und 4h am Rückfluß gehalten. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Es wurde in warmem Wasser gelöst und mit 6 N Salzsäure auf pH 1 gebracht. Die ausgefallene Substanz wurde abgesaugt und mit Ethanol und Isohexan gewaschen. Man erhält 53 mg (26%) 2-Amino-6-(1-ethoxycarbonyl-2-oxo-2-ureido-ethyl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester.

10 Schmp.: 226-228 °C

15 **Beispiel 7**

2-Amino-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester

20 900 mg Kalium-*tert*-butylat werden bei 30 °C in 10 ml *tert*-Butanol gelöst, nach 5 min. 1.1g *tert*-Butylcyanoacetat zugegeben und weitere 30 min bei 30 °C gerührt. Dann werden 500 mg 2-Chlortropolon zugegeben und 3 h gerührt. Die Lösung wird eingeengt, mit Ether verdünnt, mit Wasser gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält ein braunschwarzes Öl, das mittels Flashchromatographie (Heptan/Essigester 8/1) gereinigt wird. Dies ergibt 800 mg 2-Amino-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester (67%).

25 Schmp.: 104-107 °C

**Beispiel 8**

30 Bei Durchführung obiger Reaktion in Ethanol wird neben dem erwünschten Produkt auch 2-Amino-azulen-1,3-dicarbonsäure-*tert*-butyl-ethylester erhalten.

35 Schmp.: 90-92 C

**Beispiel 9**

2-Amino-6-bromo-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester

40 500 mg 2-Amino-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester werden in 10 ml Chloroform gelöst, mit 200 mg Brom versetzt und 123 mg Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Die Reaktion wird 3d bei RT gerührt. Die Lösung wird eingeengt, mit Methylenchlorid verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und i.V. vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Toluol) gereinigt. Man erhält 280 mg (46%) des gewünschten Produktes.

45 Schmp.: 193 °C

**Beispiel 10**

2-Diacetylamo-6-bromo-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester

50 250 mg 2-Amino-6-bromo-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester werden in 1 ml Acetanhydrid gelöst und 15 h am Rückfluß gehalten. Das Acetanhydrid wird am Vakuum entfernt und das Produkt mit Heptan gewaschen. Man erhält 185 mg (62%) 2-Diacetylamo-6-bromo-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester

55 Schmp.: 175-178 °C

**Beispiel 11**

6-(Bis-*tert*-butoxycarbonyl-methyl)-2-diacetylamino-azulene-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester

- 5 Zu einer Lösung von 362 mg Kalium-*tert*-butylat in 10 ml *tert*-Butanol wird bei 35 °C 1.4 ml Malonsäuredi-*tert*-butylester zugetropft, wobei ein weißer Niederschlag ausfällt. Nach 20 min. Rühren bei 35 °C wird eine Lösung von 500 mg 2-Diacetylamino-6-bromo-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester in 8 ml *tert*-Butanol zugetropft und 20 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit Wasser verdünnt und mit 2N Schwefelsäure auf pH 1 gebracht. Es wird mit Methylchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und i. V. vom Lösungsmittel befreit.
- 10 Der ölige Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Heptan/Essigester 3:1) gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt und die monoacetylierte Verbindung im Verhältnis 1:1 . 490 mg (78%)

Schmp.: 90-92 °C

**Beispiel 12**

Periphere humane Leukozyten werden mit LPS über 22 Std. inkubiert. Der Kulturüberstand wird mit einem TNF $\alpha$  spezifischen Enzym-Immuno-Assay untersucht.

Durch Vergleich der für die Messproben erhaltenen TNF $\alpha$ -Konzentrationen mit den ungehemmten Proben wird die 20 prozentuale Hemmung für die einzelne Probe berechnet. Aus der Konzentrationsabhängigkeit der Hemmwerte werden rechnerisch die IC<sub>50</sub>-Werte bestimmt.

Der IC<sub>50</sub>-Wert lässt sich wie folgt ermitteln:

$$v = v_0 / (1 + [I] / IC_{50})$$

25

v = Anfangsgeschwindigkeit

V<sub>0</sub> = Anfangsgeschwindigkeit ohne Inhibitor

[I] = Inhibitorkonzentration

30

Die IC<sub>50</sub>-Werte, die in den Beispielen beschriebenen Substanzen gegen TNF- $\alpha$  finden sich in der folgenden Tabelle:

35

Beispiel	IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]
1	0.16
2	10.5
3	0.001
4	4.1
5	0.02
6	15.0
7	2.8
8	8.0
9	2.3
10	0.5
11	4.2

40

45

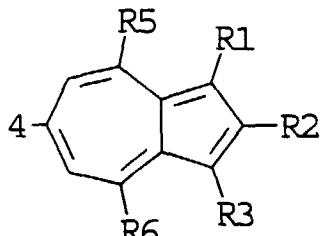
50

**Patentansprüche**

55

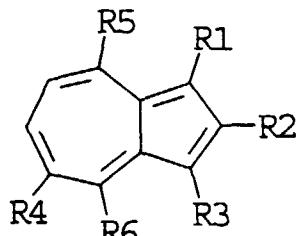
1. Verbindungen der Formel I bzw. II

5



10

I



II

15

in der

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> einzeln oder unabhängig voneinander

Wasserstoff, Hydroxy-, Amino-, Mercapto-, ein gerader oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Rest mit 1-15 Kohlenstoffatomen, der ein oder mehrfach substituiert sein kann, eine Alkoxy-, Alkylamino-, Di-Alkylamino-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkenyloxy-, Alkenylmercapto-, Alkinylloxy-, Alkinylmercapto-, Alkylcarbonylamino-, Di-N-Alkylcarbonylamino-, Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, Alkoxy carbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Alkinyloxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkyloxycarbonylalkyl-, Alkenyloxycarbonylalkyl-, Alkinyloxycarbonylalkyl-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azidogruppe, Phenyl, oder Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach unabhängig voneinander substituiert sein kann, einen carbocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Rest mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem bedeuten,

R<sub>4</sub> im Fall von Verbindungen der allgemeinen Formel I

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CH(OR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, CH(SR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OR<sub>10</sub>, SR<sub>10</sub>, C(O)R<sub>10</sub>,

im Fall von Verbindungen der allgemeinen Formel II

R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CH(OR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, CH(SR<sub>8</sub>)R<sub>7</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OR<sub>10</sub>, SR<sub>10</sub>, C(O)R<sub>10</sub>,

35

n= die Zahl 0 oder 1

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> einzeln und unabhängig voneinander

Wasserstoff, ein gerader oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Rest mit 1-15 Kohlenstoffatomen, der ein oder mehrfach substituiert sein kann, eine Alkoxy-, Alkylamino-, Di-Alkylamino-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkenyloxy-, Alkenylmercapto-, Alkinylloxy-, Alkinylmercapto-, Alkylcarbonylamino-, Di-Alkylcarbonylamino-, Alkylaminocarbonyl-, Formyl-, Alkylcarbonyl-, Carboxyl-, Alkoxy carbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Carboxyalkyl-, Alkyloxycarbonylalkyl-, Alkenyloxycarbonylalkyl-, Alkinyloxycarbonylalkyl-, Nitro-, Cyano-, Halogen-, Trifluormethyl-, Azidogruppe, Phenyl, oder Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach unabhängig voneinander substituiert sein kann, einen carbocyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Rest mit 7-15 C-Atomen oder ein heterocyclisches mono-, bi- oder tricyclisches Ringsystem,

R<sub>7</sub>,

Carboxyl-, Carboxoureido-, Alkoxy carbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Alkinyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkenyloxycarbonylalkyl-, Alkinyloxycarbonylalkyl-, N-Hydroxyaminocarbonyl-, N-Alkoxyaminocarbonyl-, N-Alkyl-N-Hydroxyaminocarbonyl-, N-Alkyl-N-Alkoxyaminocarbonyl-, Mercapto-, Alkylmercapto-, Phenylmercapto-, Pyridylmercapto, Halogen-, Dihydroxyboryl-, Di-Alkoxyboryl-, Sulfonsäure-, Phosphonsäure-, Barbitursäure-,

55

R<sub>8</sub>

Wasserstoff, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Thiophenyl-, Alkoxy carbonyl-, und

5 R<sub>9</sub>

Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, Alkyl bedeutet,  
und

10 R<sub>10</sub>

Wasserstoff, Carboxyl-, Alkoxy carbonyl-, Alkenyloxy carbonyl-, Alkinyloxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylamino carbonyl-, Alkenyloxy carbonylalkyl-, Alkinyloxy carbonylalkyl-, N-Hydroxy amine carbonyl-, N-Alkoxy amine carbonyl-, N-Alkyl-N-Hydroxy amine carbonyl-, N-Alkyl-N-Alkoxy amine carbonyl- bedeutet  
wobei mindestens einer der Reste R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> oder R<sub>6</sub> ungleich Wasserstoff sein muß,

10

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, Racemate und physiologisch verträglichen Salze oder Ester und Substanzen, die *in vivo* zu Verbindungen der Formel I bzw. II hydrolysiert oder metabolisiert werden.

2. Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe

15

2-Amino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

2-Amino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäuremonoethylester

2-Amino-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

2-Acetylamino-6-carboxymethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

20

2-Acetylamino-6-hydroxycarbamoylmethyl-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

2-Amino-6-(1-ethoxycarbonyl-2-oxo-2-ureido-ethyl)-azulen-1,3-dicarbonsäurediethylester

2-Amino-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester

2-Amino-azulen-1,3-dicarbonsäure-*tert*-butyl-ethylester

2-Amino-6-bromo-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester

25

2-Diacetylamino-6-bromo-azulen-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester

6-(Bis-*tert*-butoxycarbonyl-methyl)-2-diacetylamino-azulene-1,3-dicarbonsäure-di-*tert*-butylester

sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, Racemate und physiologisch verträglichen Salze oder Ester.

30

3. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I bzw. II, gemäß Anspruch 1 oder 2 neben üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen.

35

4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 3 oder 4 zur Herstellung von Arzneimittelformulierungen mit Metalloproteinase-inhibierender Wirkung.

5. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Arzneimittel gemäß Anspruch 3 enthält.

40

45

50

55



## Europäisches EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Patentamt

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 97 11 0533

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	
D,A	E. V. DEHMLOW ET AL: "Azuleno(6,5-d)isoxazole: Derivate eines neuartigen Ringsystems" CHEMISCHE BERICHTE, Bd. 119, Nr. 10, 1986, Seiten 2956-2962, XP002046469 * Seite 2956; Beispiel 2 * ---	1,2	C07C229/50 C07C233/52 C07C233/91 C07C237/18
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 116, no. 12, 30. März 1992 Columbus, Ohio, US; abstract no. 128342u, YUN SHAN LIN ET AL: "Acetylation of 2-amino-1,3-disubstituted azulenes" Seite 830; XP002046470 * Zusammenfassung * & HUAXUE, Bd. 48, Nr. 4, 1990, Seiten 303-308, ---	1,2  -/-	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)  C07C
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Unvollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Nicht recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Siehe Ergänzungsblatt C</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	11.November 1997	Voyiazoglou, D	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldeatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nüchternliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			



Europäisches  
Patentamt

**EUROPÄISCHER  
TEILRECHERCHENBERICHT**

Nummer der Anmeldung  
EP 97 11 0533

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 69, no. 17, 21.Oktober 1968 Columbus, Ohio, US; abstract no. 67389b, TETSUO NOZOE ET AL: "Triazolylazulene derivatives" Seite 6297; XP002046471 * Zusammenfassung * & JP 46 000 000 A (SANKYO) 11.Januar 1968 ---	1-3	
A	DE 40 21 437 A (KOTOBUKI) 17.Januar 1991 * Seite 17-7; Ansprüche 1,12 *	1,3,4 -----	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)



Europäisches  
Patentamt

UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE  
ERGÄNZUNGSBLETT C

Nummer der Anmeldung  
EP 97 11 0533

Vollständig recherchierte Ansprüche:

2

Unvollständig recherchierte Ansprüche:

1,3-5

Grund für die Beschränkung der Recherche:

Die Ansprüche sind so breit gefasst dass die internationale Suche im Sinne von Artikeln 83 & 84 eingeschränkt werden musste. Während der internationalen Suche wurde besonderes Gewicht auf die folgenden Anmeldung gelegt: Seiten 24-28 und Anspruch 2.